

**LE PRONOSTIC DES FORMES MAJEURES (RARES EN FRANCE)
EST DOMINÉ PAR LA SURCHARGE EN FER**

Prise en charge des bêta-thalassémies

Isabelle Thuret*

* Centre de référence des thalassémies ; service d'onco-hématologie pédiatrique, CHU Timone Enfants, 13005 Marseille, France.

isabelle.thuret@ap-hm.fr

L'hémoglobine (Hb) est un tétramère constitué de quatre chaînes de globine identiques deux à deux. L'hémoglobine adulte (HbA) constitue 97 à 98 % des hémoglobines de l'adulte et comporte 2 chaînes alpha et 2 chaînes bêta ($\alpha_2\beta_2$). L'HbA₂ ($\alpha_2\delta_2$) est très minoritaire (2 à 3 %). L'hémoglobine fœtale ($\alpha_2\gamma_2$), majoritaire pendant la vie fœtale, est remplacée au cours des premiers mois de vie par l'hémoglobine adulte. La production de chaînes alpha et bêta est normalement parfaitement équilibrée. Les thalassémies se définissent par un défaut de synthèse des chaînes de globine, les bêta-thalassémies par un défaut de production des chaînes bêta. Les formes majeures de bêta-thalassémies entraînent des anémies extrêmement sévères, diagnostiquées dans la petite enfance. Le nombre de patients ayant une forme sévère (majeure le plus souvent ou de gravité dite intermédiaire) résidant en France, répertoriés dans le registre national,¹ est de 550 en 2013 avec une dizaine de nouveaux patients diagnostiqués chaque année. Les bêta-thalassémies intermédiaires représentent 30 % des bêta-thalassémies du registre et 3 des 10 nouveaux cas diagnostiqués chaque année. Les patients sont principalement originaires du bassin méditerranéen (Corse, Italie, Sardaigne, Grèce, Turquie, Afrique du Nord) et du Sud-Est asiatique. La bêta-thalassémie est transmise selon le mode autosomique récessif. Les mutations le plus souvent ponctuelles entraînant un défaut partiel ou total de synthèse de la chaîne bêta sont très nombreuses (> 200).²

Thalassémie mineure

La bêta-thalassémie mineure ou hétérozygote ou trait bêta-thalassémique est en règle asymptomatique et ne nécessite aucune prise en charge spécifique. Le taux d'hémoglobine est normal ou très modérément abaissé. Le diagnostic est évoqué sur la microcytose et l'hypochromie, et confirmé par l'analyse des fractions de l'hémoglobine par chromatographie liquide à haute performance ou électrophorèse montrant une élévation de l'HbA₂ supérieure à 3,5 %. Une cause aggravante doit toujours être recherchée en cas d'anémie franche. Il est important de déterminer le statut martial du patient car l'anémie ferriprive est le diagnostic différentiel classique du trait thalassémique. Le dépistage des hétérozygotes a pour enjeu l'identification des couples à risque afin de proposer un conseil génétique informant sur le risque de bêta-thalassémie majeure pour la descendance, la prise en charge actuelle des patients et les possibilités de recours au diagnostic prénatal, à l'interruption médicale de grossesse et au diagnostic pré-implantatoire.

Thalassémie majeure

La bêta-thalassémie majeure ou maladie de Cooley affecte les patients homozygotes, ayant deux allèles bêta-globine mutés. L'anémie se démasque généralement au cours du deuxième semestre de vie. Elle résulte davantage d'un avortement intramédullaire des précurseurs érythroblastiques, conséquence de la précipitation des chaînes alpha libres en excès, que d'une hémolyse périphérique.

Diagnostic

Il est le plus souvent porté entre 6 et 24 mois de vie.² À l'anémie s'associe une hépato-splénomégalie et parfois un ictère. En l'absence de transfusions, les conséquences de l'hyperplasie de l'érythropoïèse inefficace thalassémique (déformations des os longs des jambes et cranio-faciales, épaississement de la voûte du crâne) apparaissent. L'anémie est sévère (Hb < 7-8 g/dL), microcytaire (volume globulaire moyen [VGM] < 70 fl) et hypochrome (teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine [CCMH] < 20 pg). Les réticulocytes sont bas, compte tenu de l'anémie. L'étude biochimique de l'hémoglobine du patient montre une fraction d'hémoglobine fœtale majoritaire et une hémoglobine adulte absente (β^0) ou en faible proportion (β^+) et celle des deux parents un trait bêta-thalassémique.

Principales complications cliniques

Elles résultent de la surcharge en fer secondaire aux transfusions régulières de concentrés de globules rouges;²⁻⁴ chaque concentré apportant environ 200 mg de fer sans voie d'élimination physiologique.

L'atteinte cardiaque par surcharge en fer (insuffisance cardiaque congestive et/ou troubles de la conduction et du rythme) est la première cause de décès des patients atteints de thalassémie majeure.³⁻⁵ Cependant, la mortalité d'origine cardiaque est en nette diminution depuis l'introduction, dans la surveillance des patients, de l'imagerie par résonance magnétique (IRM). Celle-ci

TAB

LEAU 1

Surveillance d'un patient atteint de bêta-thalassémie majeure

Surveillance	Examen de suivi	Rythme du suivi
Cardiaque	Échographie cardiaque, électrocardiogramme	Tous les 12 mois à partir de 8 ans
Hépatique	Transaminases	Tous les 1 à 3 mois
Biliaire	Échographie abdominale	Tous les 24 mois
Croissance	Poids et taille	Tous les 6 mois pendant la croissance
Puberté, hypogonadisme	Stade de Tanner FSH, LH, estradiol et testostérone	Tous les 6 mois à partir de 10 ans Tous les 12 mois
Thyroïde	TSH, FT4	Tous les 6 à 12 mois à partir de 10 ans
Métabolisme du glucose	Glycémie, HGPO	Tous les 12 mois à partir de 10 ans
Parathyroïde	Calcémie, phosphorémie, PTH	Tous les 12 mois à partir de 10 ans
Surcharge en fer	Ferritinémie IRM hépatique IRM cardiaque	Tous les 1 à 3 mois Tous les 12-24 mois à partir de 4 à 5 ans Tous les 6 à 24 mois à partir de 8 ans
Toxicité des chélateurs	Examen auditif et ophtalmologique Hémogramme hebdomadaire et dosage du zinc Créatininémie et protéinurie	Tous les 12 mois Tous les 3 à 6 mois en cas de traitement par déféripnone Tous les mois en cas de traitement par déférasirox

FSH : hormone folliculo-stimulante ; FT4 : thyroxine libre ; HGPO : hyperglycémie provoquée *per os* ; IRM : imagerie par résonance magnétique ; LH : hormone lutéinisante ; PTH : parathormone ; TSH : thyroéostimuline.

dépiste la surcharge cardiaque à un stade présymptomatique alors que l’altération de la fraction d’éjection ventriculaire gauche à l’échographie est très tardive dans l’évolution de la cardiomyopathie par surcharge en fer.

Au niveau hépatique, la surcharge en fer entraîne fibrose puis cirrhose, le virus de l’hépatite C (VHC) et le fer étant deux facteurs de risque indépendants. Avec l’allongement de l’espérance de vie des patients, un nombre croissant de cancers hépatocellulaires est rapporté.

L’hypogonadisme hypogonadotrophique est l’atteinte endocrinienne la plus fréquente de l’hémochromatose secondaire (1 patient sur 2 dans le registre national), responsable d’une puberté retardée ou incomplète, d’aménorrhée secondaire, d’impuissance, de stérilité.²⁻⁴ Avec l’amélioration de la chélation et des techniques d’assistance médicale à la procréation, grossesses et paternités induites ou spontanées sont maintenant

possibles. La croissance staturale, normale chez l’enfant bien traité, peut s’infléchir au moment de la puberté. L’intolérance au glucose précède de plusieurs années la survenue d’un diabète franc qui concerne 8 % des patients ayant une thalassémie majeure du registre français (médiane d’âge de 21 ans).⁴ L’hypothyroïdie, périphérique, est également d’installation progressive et l’hypoparathyroïdie en règle générale associée à d’autres atteintes de la surcharge en fer. Dans le registre français, l’insuffisance cardiaque et l’hypothyroïdie concernent environ 10 % des patients. L’ostéoporose, multifactorielle, est fréquente, avec un retentissement important sur la qualité de vie des patients. Lorsque les traitements transfusionnel et chélateur du fer sont optimaux, les complications de la surcharge en fer, en dehors du retard pubertaire, ne surviennent plus au cours de l’enfance et de l’adolescence. La majorité des patients thalassémiques attei-

gnent l’âge de 40 ans.³

Les autres complications secondaires aux transfusions itératives sont les allo- et auto-immunisations avec une fréquence actuelle des allo-immunisations érythrocytaires estimée à 5 % dans la thalassémie majeure, et les complications virales encore dominées par l’infection par le VHC puisque, dans le registre national, 20 % des patients atteints de thalassémie majeure, tous transfusés en France avant 1990, ont des anticorps anti-VHC.¹ Les complications infectieuses et thrombotiques en partie liées à la splénectomie, les lithiases biliaires, l’hématopoïèse extramédullaire sont moins fréquentes que dans les thalassémies intermédiaires.

Surveillance des patients

Le suivi paraclinique des patients permet d’évaluer la surcharge en fer qui reste longtemps silencieuse sur le plan clinique et d’adapter le traitement chéla-

TABLEAU 2

Surveillance paraclinique de la surcharge en fer dans la thalassémie majeure

Seuils et rythme	Rythme de surveillance	Surcharge	Surcharge sévère
Ferritinémie ng/mL	Tous les 1 à 3 mois	1 000*	2 500**
Concentration hépatique en fer mg/g de foie sec (μ mol/g)	Tous les 1 à 2 ans à partir de 4 à 5 ans	7* (125)	15-20** (270-350)
T2* cardiaque ms	Tous les 6 à 24 mois selon l'existence et l'importance de la surcharge à partir de 6 à 8 ans	20**	10**

* Indiquant la mise en route ou ** l'intensification de la chélation.

teur (tableaux 1 et 2). La surveillance régulière mensuelle ou trimestrielle des ferritinémies est un des éléments clés du suivi.^{5,6} Le seuil de 2500 ng/mL est associé aux atteintes cardiaques, au diabète et à une mortalité plus importante. La concentration en fer intrahépatique reflète la charge globale en fer de l'organisme : elle nécessitait la pratique d'une ponction-biopsie hépatique mais est maintenant suivie en IRM (tableau 1). L'IRM estime également la concentration tissulaire cardiaque en fer par la mesure du T2 « étoile ». Une valeur de T2* en dessous de 20 millisecondes (ms) indique une surcharge en fer du myocarde. Quand ce chiffre est abaissé en dessous de 10 ms, la surcharge est sévère, avec pour corollaire un risque de défaillance cardiaque à court terme.⁷ Les valeurs de T2* et la fraction d'éjection du ventricule gauche sont corrélées. L'amélioration de l'espérance de vie des patients ayant une thalassémie majeure depuis l'introduction de l'IRM cardiaque a été documentée et relève d'une prise en charge plus adaptée. Les autres examens paracliniques du suivi régulier de la surcharge en fer des patients sont repris dans le tableau 2.

Traitement

Traitement conventionnel

Il associe à vie un régime transfusionnel systématique et un traitement chéla-

teur du fer. L'administration réglée, généralement mensuelle, de culots globulaires rouges phénotypés dans les systèmes Rhésus et Kell, et le plus souvent compatibilisés, a pour objectif de maintenir un taux d'hémoglobine supérieur à 9-10 g/dL en permanence afin de permettre une croissance et une activité normales.^{5,6} Le second but des transfusions est la répression de l'érythropoïèse thalassémique pour prévenir déformations osseuses, splénomégalie et « tumeurs » d'hématopoïèse extramédullaire.

Le traitement chélateur du fer est systématiquement associé aux transfusions régulières. Il est débuté après 10 à 20 transfusions, quand la ferritinémie atteint 1 000 ng/mL, le plus souvent à partir de l'âge de 2 ans. La chélation du fer a pour but de prévenir les décès d'origine cardiaque et la morbidité secondaire à la surcharge en fer. Des taux de ferritinémie à moins de 1 000 ng/mL sous traitement sont visés.^{2,5,6} Les principales caractéristiques des trois médicaments chélateurs du fer sont résumées dans le tableau 3. La déféroxamine (Desferal), administrée 5 à 7 jours par semaine en perfusion sous-cutanée de 8 à 10 heures, est longtemps restée la seule alternative ; son administration régulière et précoce a permis une amélioration spectaculaire de l'espérance de vie des patients thalas-

sémiques.³ Les chélateurs actifs par voie orale, déféripone (Ferriprox) et plus récemment déférasirox (Exjade), ont permis de réduire la contrainte thérapeutique et l'adaptation du traitement chélateur au profil de tolérance du patient, à l'importance de la surcharge et à sa localisation (hépatique ou cardiaque). Dans le registre national des patients atteints de bêta-thalassémie, deux tiers des patients sont maintenant traités par déférasirox⁴ dont les doses sont adaptées à l'importance des apports transfusionnels en fer et à l'évolution des ferritinémies. La déféripone, indiquée en deuxième ligne, est très active sur le fer cardiaque et améliore la fonction cardiaque. Elle peut entraîner une agranulocytose, effet secondaire rare mais grave. En cas de surcharge majeure en particulier de T2* cardiaque inférieure à 10 ms ou d'atteinte cardiaque clinique, la chélation est intensifiée, en règle par l'association déféroxamine et déféripone.^{2,6} Les autres combinaisons sont en cours d'évaluation. Comme pour tout traitement quotidien prescrit à vie sans ressenti d'un bénéfice immédiat, l'enjeu de l'observance thérapeutique est majeur, en particulier à l'adolescence. Une aide à l'observance du traitement chélateur prescrit au long cours, au mieux dans le cadre de programmes d'éducation thérapeutique, est préconisée pour surpasser les moments de découragement et gérer les effets indésirables des traitements.

Grefe de moelle ou de sang de cordon

Elle est, en pratique courante, le seul traitement curateur.^{5,6} Elle est indiquée chez l'enfant ou l'adolescent disposant d'un donneur familial HLA-identique, permettant actuellement de guérir 9 enfants sur 10.^{2,5} La préparation à la greffe est chimiothérapique, sans irradiation. L'usage des greffons de sang placentaire est associé à un risque réduit de maladie du greffon contre l'hôte et une cryopréservation systématique du sang placentaire des fratries est préconisée. Chez l'adulte, le risque vital d'une greffe est (considérablement) accru. En

Principales caractéristiques des trois médicaments chélateurs du fer

Chélateurs	Déféroxamine (Desferal)	Défériprone (Ferriprox)	Déférasirox (Exjade)
Demi-vie Voie d'administration	20 à 30 minutes Parentérale : sous-cutanée ou intraveineuse	2 à 3 heures Orale	8 à 16 heures Orale
Action sur le foie Action sur le cœur	+++ +	++ +++	+++ ++
Points forts	Tolérance à très long terme Administration continue sur 24 heures pour traiter les atteintes cardiaques	Cardioprotection supérieure à la déféroxamine dans les études d'IRM cardiaque et épidémiologiques. Amélioration de la FEVG. La combinaison au déféroxamine réalise une hyperchélation	Action chélatrice continue Essais cliniques incluant de très nombreux patients et atteints d'affections diverses
Effets indésirables	Local Neurosensoriel Retard de croissance Infections à <i>Yersinia enterocolytica</i>	Agranulocytose (1,7 %) Arthropathie (15 %) Troubles digestifs (33 %) Augmentation des transaminases	Rash (10 %) Troubles digestifs (20 %) Augmentation modérée non progressive de la créatinine (36 %), protéinurie Augmentation des transaminases
AMM	1 ^{re} ligne	2 ^e ligne pour les thalassémies majeures	1 ^{re} ligne pour les thalassémies majeures ≥ 6 ans 2 ^e ligne pour les thalassémies majeures 2-5 ans et les thalassémies intermédiaires

AMM : autorisation de mise sur le marché ; FEVG : fonction d'éjection ventriculaire gauche ; IRM : imagerie par résonance magnétique.

France, 108 patients atteints de thalassémie majeure ont été greffés entre 1985 et 2007, à un âge médian de 6 ans et majoritairement à partir d'une sœur ou d'un frère HLA-identique : au cours des 15 dernières années, le taux de survie post-greffe sans thalassémie a été de 85 %.⁸ Récemment, un premier patient traité avec succès par thérapie génique a été rapporté.⁹ Il est encore trop tôt pour dire la place de cette nouvelle approche, mais plusieurs patients sont en cours de traitement en 2014.

Splénectomie

Dans la thalassémie majeure, la splénectomie totale est indiquée quand les besoins en transfusions dépassent 200 ml/kg/an (concentrés de globules rouges à 75 % d'hématocrite) ou en cas de signes nets d'hypersplénisme (volu-

mineuse splénomégalie, thrombopénie) sous traitements transfusionnel et chélateur bien conduits.^{5, 6} Un traitement par aspirine à faible dose est prescrit lorsque la thrombocytose post-splénectomie est marquée, et une prophylaxie par héparine de bas poids moléculaire dans les situations à risque. Du fait du risque infectieux, la prévention des infections invasives à germes encapsulés en particulier à pneumocoques (vaccination et traitement prophylactique prolongé par pénicilline V) est effectuée. Des infections graves à *Klebsiella* et *Escherichia coli* ont également été rapportées. Les infections sont la deuxième cause de mortalité des patients thalassémiques.

Prise en charge de l'ostéoporose et des hépatite

Elle associe les transfusions réduisant

efficacement l'érythropoïèse thalassémique, le traitement des carences en vitamine D très fréquentes sur ce terrain et le traitement de l'hypogonadisme. En cas d'ostéoporose, les bisphosphonates sont efficaces. Leur durée optimale de prescription n'est pas établie. Les patients thalassémiques ayant une infection active à VHC doivent bénéficier d'un traitement antiviral, compte tenu du risque de développer un carcinome hépatocellulaire.^{5, 6}

Bêta-thalassémies intermédiaires

Le terme de bêta-thalassémie intermédiaire désigne une entité clinique de gravité très variable, plus sévère que la forme mineure, mais moins que la thalassémie majeure. L'anémie, en règle modérée et découverte plus tardivement dans l'enfance, voire à l'âge adulte, ne néces-

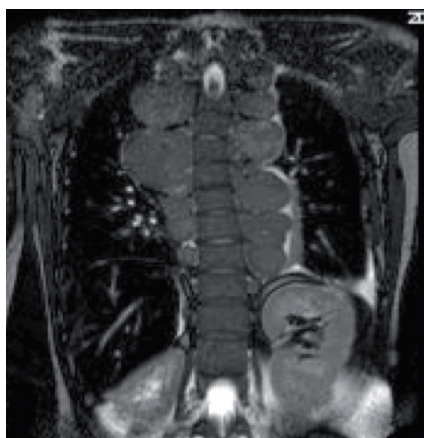


FIGURE 1 Foyers d'hématopoïèse latéraux rachidiens à l'imagerie par résonance magnétique

site pas ou peu de transfusions. Elle s'aggrave lors d'épisodes aigus comme une infection à *Parvovirus* B19, et progressivement avec l'âge.

Les complications sont celles secondaires à l'inflation de l'érythropoïèse (déformations osseuses, hépato-splénomégalie, « tumeurs » hématopoïétiques extramédullaires), les lithiases biliaires, ainsi que les complications thromboemboliques et l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP). Ces dernières sont plus fréquentes chez les sujets splénectomisés.^{2,5} La surcharge en fer, dont le mécanisme principal chez ces patients peu ou pas transfusés est l'hyperabsorption intestinale du fer, est moins fréquente et survient plutôt au cours de la deuxième ou troisième décennie : les complications endocriniennes sont plus rares que dans la thalassémie majeure, l'atteinte hépatique est au premier plan et les atteintes cardiaques sont exceptionnelles. Si la fertilité est en règle préservée, les grossesses sont à risque (aggravation de l'anémie, infections urinaires, thromboses, retard de croissance fœtale). L'ostéoporose est fréquente.

Le suivi comporte la surveillance du retentissement de l'anémie chronique (croissance, puberté, déformations osseuses, activité physique et intellectuelle), le dépistage des complications biliaires, l'évaluation de la fonction car-

diacque avec recherche d'HTAP. Le degré de surcharge en fer, très sous-évalué par le dosage des ferritinémies, est assuré par l'IRM hépatique, pratiquée à partir de l'âge de 10 ans, y compris en l'absence de toute transfusion.⁶

Sur le plan génétique, l'étude moléculaire (détermination des mutations bêta-globine, étude des gènes alpha-globine et des polymorphismes favorisant une expression résiduelle élevée d'hémoglobine fœtale) permet souvent d'expliquer ce phénotype atténué de thalassémie intermédiaire. Les sujets porteurs de deux mutations β^+ et les hétérozygotes composites HbE/bêta-thalassémie (HbE est un variant structural de la chaîne bêta-globine extrêmement répandu en Asie du Sud-Est) ont plus souvent un phénotype de thalassémie intermédiaire que majeure. La thalassémie intermédiaire peut aussi concerner des patients homozygotes pour une mutation β^0 conservant une production très importante d'hémoglobine fœtale.

Traitement

Si le taux basal d'hémoglobine se maintient à 8-9 g/dL ou plus et que la tolérance de l'anémie est bonne, les transfusions ne sont indiquées qu'en cas d'aggravation aiguë. La splénectomie était auparavant la mesure thérapeutique phare car permettant une amélioration de l'anémie. On connaît mieux actuellement le risque accru de thrombose et d'HTAP des patients ayant une thalassémie intermédiaire et splénectomisés. Les indications de splénectomie sont donc davantage discutées au regard des solutions alternatives (transfusions plus fréquentes avec chélation, hydroxycarbamide [ou hydroxyurée]).¹⁰ L'hydroxycarbamide est souvent prescrit (hors autorisation de mise sur le marché) chez les patients ayant une thalassémie intermédiaire, seul ou parfois en association avec l'érythropoïétine, permettant une amélioration de l'anémie dans environ 50 % des cas au moins à court terme. La dose journalière est en règle de

10 mg/kg. La supplémentation par acide folique au long cours chez les patients atteints de thalassémie intermédiaire est recommandée. Le traitement des « tumeurs » hématopoïétiques symptomatiques (v. figure) repose le plus souvent sur l'association hydroxycarbamide et transfusions. En cas d'urgence thérapeutique liée à une compression, la radiothérapie est discutée. Pour les thalassémies intermédiaires, la chélation du fer est indiquée lorsque la concentration en fer hépatique dépasse 7 mg Fe/g de foie sec (soit 125 $\mu\text{mol/g}$) et les traitements chélateurs sont prescrits à plus faibles doses et plus tardivement que dans la thalassémie majeure.^{2,6}

Conclusion

La prise en charge actuelle des patients atteints de thalassémie connaît des progrès majeurs. On souligne l'importance de l'IRM en particulier cardiaque pour les thalassémies majeures et hépatique pour les thalassémies intermédiaires, encore sous-utilisée en France dans cette indication de suivi de la surcharge en fer. Les perspectives thérapeutiques sont nombreuses : accroissement de l'usage des greffons de sang placentaire dans les greffes HLA-identiques intrafamiliales, développement des programmes de thérapie génique, nouveaux traitements de la dysérythropoïèse et de la surcharge en fer. •

I. Thuret déclare des interventions ponctuelles pour Novartis Pharma, ApoPharma, Addmedica et Bluebird Bio ; et avoir été prises en charge par Novartis Pharma, ApoPharma, Addmedica.

RÉSUMÉ Prise en charge des bêta-thalassémies

Les bêta-thalassémies, de transmission autosomique récessive, se caractérisent par un défaut de synthèse des chaînes bêta de l'hémoglobine. Les formes majeures sont rares en France et concernent principalement des patients originaires du pourtour méditerranéen et d'Asie du Sud-Est. L'anémie sévère et précoce nécessite la mise en place d'un régime transfusionnel au long cours associé à un traitement chélateur du fer. Le pronostic est dominé par la surcharge en fer post-transfusionnelle avec deux progrès majeurs dans sa prise en charge au cours des 10 dernières années : l'utilisation large des chélateurs du fer actifs par voie orale et la réalisation d'une imagerie par résonance magnétique pour évaluer le fer tissulaire, en particulier cardiaque. La greffe de moelle ou de sang placentaire est indiquée lorsqu'il existe un donneur HLA-identique intrafamilial. Le diagnostic du trait thalassémique, évoqué sur l'hélogramme, permet de proposer un conseil génétique aux couples à risque. Dans les thalassémies dites intermédiaires car l'anémie est moins sévère que dans les formes majeures, les transfusions ne sont pas indiquées ou alors de manière occasionnelle. Cependant, avec l'âge, l'anémie s'aggrave et la fréquence des complications liées à l'hématopoïèse extramédullaire et à la surcharge en fer par hyperabsorption digestive du fer augmente.

SUMMARY Clinical management of beta-thalassaemia

Beta-thalassemia syndromes are autosomal recessive disorders related to the inability to produce beta-globin chains. Thalassemia major is by definition a transfusion dependent anemia and iron overload is the leading cause of death and morbidity. Beta-thalassemia is rarely encountered in France where patients mainly originated from Mediterranean countries and South East Asia. Recently, two major advances have substantially improved the disease management: oral iron chelation therapy and the introduction of cardiac MRI for monitoring cardiac iron. Hematopoietic stem cell transplantation remains, in clinical practice, the only curative approach and is proposed to children having an HLA-identical sibling. Diagnosis of thalassemia trait is important in order to propose genetic counseling to couples at risk. Thalassemia intermedia is a clinical entity where anemia is mild or moderate, requiring no or occasional transfusion. Clinical severity increases with age with a more severe anemia, thrombotic complications and extra-medullary hematopoiesis. Iron overload, optimally monitored with liver MRI, occurs in adult patients and is related to increased iron hyper-absorption.

RÉFÉRENCES

1. Thuret I, Pondarré C, Loundou A, et al. Complications and treatment of patients with beta-thalassemia in France: results of the National Registry. *Haematologica* 2010;95:724-9.
2. Galanello R, Origa R. Beta-thalassemia. *Orphanet J Rare Dis* 2010;5:11.
3. Borgna-Pignatti C, Rugulotto S, De Stefano, et al. Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. *Haematologica* 2004;84:1187-93.
4. Thuret I. Post-transfusional iron overload in the haemoglobinopathies. *C R Biol* 2013;336:164-72.
5. Thalassemia International Federation. Guidelines for the clinical management of thalassemia (2nd ed.), 2008 <http://www.thalassemia.org.cy>
6. Haute Autorité de santé. Syndromes thalassémiques majeurs et intermédiaires. Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare, HAS juin 2008. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-07/pnds_thalasseemies_final_web.pdf
7. Kirk P, Roughton M, Porter JB, et al. Cardiac T2* magnetic resonance for prediction of cardiac complications in thalassemia major. *Circulation* 2009;120:1961-8.
8. Galambrun C, Pondarré C, Bertrand Y, et al. French Rare Disease Center for Thalassemia and the French Society of Bone Marrow Transplantation. French Multicenter 22-Year Experience in Stem Cell Transplantation for Beta-Thalassemia Major: Lessons and Future Directions. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012 Aug 11. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013;19:62-8.
9. Cavazzana-Calvo M, Payen E, Negre O, et al. Transfusion independence and HMG2 activation after gene therapy of human Beta-thalassemia. *Nature* 2010;467:318-22.
10. Taher AT, Musallam KM, Karimi M, et al. Overview on practices in thalassemia intermedia management aiming for lowering complication rates across a region of endemicity: the OPTIMAL CARE study. *Blood* 2010;115:1886-92.

BON DE COMMANDE

à renvoyer sans affranchir avec votre règlement à : Global Média Santé - Service abonnements - Libre réponse n° 63052 - 92219 Saint-Cloud Cedex.

Données pour exercer,
les dernières données scientifiques
internationales pour vous aider dans votre pratique

Je complète les informations me concernant : ☐ M. ☐ Mme

Nom : _____ Prénom : _____

N° : _____ Rue : _____

Code postal : _____ Ville : _____

Tél. : _____

E-mail : _____

Spécialité : _____



24,70 €
Frais de port compris

Je règle par :

- ☐ chèque à l'ordre de Global Média Santé
☐ carte bancaire (sauf American Express)

N° _____

Expire fin : _____

Merci d'inscrire les 3 derniers chiffres figurant au dos de votre carte bancaire _____

Date et signature obligatoires

Offre valable jusqu'au 31/12/2014.



Conformément à la loi Informatique et libertés, vous disposez d'un droit d'accès et de rectification pour les informations vous concernant, que vous pouvez exercer librement auprès de Global Média Santé - service abonnements - 314, bureaux de la colline - 92213 Saint-Cloud cedex.